Über Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung bei chronischer Nephritis.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 7. März 1891

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Paul Müller

aus Legitten (Ost-Preussen).

OPPONENTEN:

Hr. Cand. med. Janz.
- Cand. med. Köhler.
- Cand. med. Buchbinder.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinem hochverehrten Vormund und Oheim

dem Herrn

Oberförster Hörnigk in Königsberg i. Pr.

in Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Die Anschauungen über das Wesen der Urämie sind auch heute noch, seitdem Traube und Frerichs in Deutschland die ersten Theorieen darüber aufstellten, geteilt. Während die Einen an der mechanischen Theorie, wie sie Traube und seine Schüler gelehrt haben, festhalten und die Erscheinungen der Urämie als Folge von Ödem und Anämie des Gehirns erklären, neigen die Anderen und zwar die meisten der neueren Autoren mehr einer der chemischen Theorieen zu, deren älteste und bekannteste jene von Frerichs aufgestellte ist.

Nach Traube ist die Urämie im wesentlichen eine Folge der Hypertrophie des linken Herzventrikels, wodurch ein Austritt von Blutflüssigkeit aus den feineren arteriellen Hirngefässen begünstigt wird, welcher wieder durch Kompression von Kapillaren und Venen Anämie der Hirnsubstanz erzeugt. Je nachdem die Anämie das Grosshirn, das Mittelhirn oder beide Teile zugleich betrifft, werden Bewusstseinsstörungen, Krampfzustände oder beides zugleich in die Erscheinung treten.

Es lässt sich jedoch gegen diese Theorie einwenden, dass sie in den meisten Fällen einer anatomischen Basis entbehrt, denn Beobachtungen, in

welchen man bei verstorbenen Urämikern ausgesprochenes Hirnödem antrifft, gehören nicht zur Regel, sondern eher zur Ausnahme (Eichhorst)[1]).

Nach der Frerichsschen Theorie führt die Retention von Harnstoff im Blut und den Geweben zu Urämie. Durch ein hypothetisches Ferment soll derselbe im Blute zu kohlensaurem Ammoniak umgewandelt werden und dieses den urämischen Symptomenkomplex hervorrufen. Wenn auch heute diese Theorie nicht mehr als stichhaltig anerkannt zu werden pflegt, so ist es doch nicht unwahrscheinlich, dass sie für einige Fälle zutrifft, nämlich für diejenigen, in denen die Kranken vor und während der urämischen Anfälle nach kohlensaurem Ammoniak förmlich stinken. Man hat auch in einigen dieser Fälle kohlensaures Ammoniak im Blute nachgewiesen, und dass dieses für den tierischen Organismus ein starkes Gift ist und, allerdings nur in grösseren Quantitäten, Symptome hervorruft, welche denen der Urämie sehr ähnlich sind, hat das Tierexperiment gezeigt. — Indessen, dass für die grosse Mehrzahl der Fälle diese Theorie nicht anwendbar ist, darüber kann kein Zweifel sein. Denn bei den meisten Urämischen findet man weder den charakteristischen Geruch nach kohlensaurem Ammoniak, noch lässt sich dieses im

---

[1]) Für manche Fälle ist wohl auch die Möglichkeit anderer histologischer Veränderungen des Centralnervensystems im Auge zu behalten, die analog den an der Retina beobachteten hauptsächlich in Verfettungsvorgängen bestehen würden.

Blute nachweisen. Mehr und mehr ist man daher zu der Ansicht gekommen, dass es nicht sowohl der Harnstoff und sein Zerfallsprodukt, das kohlensaure Ammoniak, sind, welche die Urämie hervorrufen, als vielmehr andere Produkte der regressiven Stickstoffmetamorphose, die Zwischenglieder sind in der Zerfallsreihe der Eiweissstoffe zu Harnstoff. Landois hat gezeigt, dass man durch direkte Reizung der Gehirnoberfläche mit derartigen Stoffen urämische Symptome hervorzurufen vermag. Er beobachtete bei Applikation von Kreatin, Kreatinin, Uratsediment des Menschen, saurem harnsauren Ammoniak, kohlensaurem Ammoniak u. a., nicht jedoch von Harnstoff, auf beide Hirnhemisphären bei Hunden zunächst sofort einen benommenen, apathischen Zustand, darauf nach einigen Minuten die stärksten eklamptischen und epileptischen Anfälle, die denen des Menschen völlig ähnlich waren. Landois hält durch sein Experiment den Nachweis für erbracht, dass Konvulsionen mit dem Charakter der urämischen Krämpfe von den psychomotorischen Centren der Grosshirnrinde aus erregt werden können durch Reizung derselben mit Stoffen der regressiven Stickstoffmetamorphose. — Die Annahme, dass bei einer gewissen Koncentration des Blutes Urämischer mit solchen Stoffen durch Reizung der Centren der Grosshirnrinde vom Blute aus ebenfalls die urämischen Anfälle ausgelöst werden, gewinnt durch diese Untersuchungen Landois' an Wahrscheinlichkeit. Indessen weder das

Blut, noch auch die verschiedenen Hirngebiete Urämischer sind bisher auf das Vorhandensein dieser chemischen Reizstoffe hinreichend untersucht. Nur so viel steht fest, dass der Urämie eine bald mehr akute, bald mehr chronische Retention stickstoffhaltigen Materials vorausgeht. Diese Thatsache ist durch Stoffwechseluntersuchungen, welche auf den verschiedensten Kliniken, besonders der Leubeschen angestellt sind, hinreichend erwiesen.

Wovon jedoch die Grösse dieser Stickstoff-Retention besonders abhängig ist, wodurch das Verhältnis der N-Ausscheidung zur N-Einnahme im einzelnen Falle abgeändert wird, darüber hat Verfasser in der Litteratur entscheidende Untersuchungen nicht ausfindig machen können, so dass es ihm nicht unangebracht erschien, einer Anregung seines hochverehrten Lehrers, des Herrn Geheimrat Leyden folgend, an der Hand eines Falles von chronischer Nephritis, welcher kürzlich in der Königl. Charité zur Beobachtung kam, dieser Frage näherzutreten und für den chronischen Morbus Brightii, dessen Hauptgefahr gerade in der Urämie besteht, diese Verhältnisse etwas eingehender zu beleuchten.

Zu diesem Zwecke wurden an der Patientin, deren Krankengeschichte zunächst im Folgenden wiedergegeben werden soll, eine Reihe von Stoffwechseluntersuchungen gemacht.

Krankengeschichte.

Agnes Herzig, 25 Jahre alt, Dienstmädchen, wurde am 19. II. 1890 in die Königl. Charité aufgenommen mit den Erscheinungen einer akuten Nephritis. Die Krankheit war im Anschluss an Influenza vor etwa 4 Wochen entstanden.

Status: Patientin zeigt kräftigen Knochenbau, gut entwickelte Muskulatur und guten Ernährungszustand. Am Gesicht und an den Unterschenkeln, besonders um die Knöchel herum, finden sich mittelstarke Ödeme. Das Gesicht ist fieberhaft gerötet, die Umgebung der Augen geschwollen. Haut feucht und heiss. Ein Exanthem ist nicht vorhanden. Gesichtsausdruck leidend.

Temperatur 40,0°. Puls 116, klein, weich, wenig gespannt. Respiration beschleunigt. Patientin klagt über geringe Kopfschmerzen, das Sensorium ist frei, Lunge und Herz normal.

Der Urin wird spontan entleert, Menge 400 ccm in 24 Stunden, Farbe dunkelbraun. Spec. Gewicht 1038. Beim Kochen erstarrt die ganze im Reagensglas befindliche Menge zu einem Koagulum. Unter dem Mikroskop zeigt der Urin Epithelcylinder, verfettete Epithelien, rote Blutkörperchen und Leucocythen.

Offenbar handelte es sich um einen Fall von akuter Nephritis. Patientin wurde daher auf Milch-

diät gesetzt, zeigte aber in den nächsten 14 Tagen keine wesentliche Veränderung ihres Zustandes, nur die Temperatur fiel allmählich bis zur normalen Höhe ab und der Eiweissgehalt des Urins verringerte sich bis auf etwa 3 ‰. 14 Tage nach ihrer Aufnahme bekam Patientin plötzlich am Morgen, eingeleitet durch einen Schüttelfrost, unter Ansteigen der Ödeme und starken Kopfschmerzen einen Anfall von Verwirrtheit und Unruhe mit sonderbaren Phantasieen, der etwa 4 Stunden dauerte. Darauf verfiel sie in einen schläfrigen, benommenen Zustand, der aber bis zum nächsten Tage verschwunden war. Die Temperatur stieg während dieses Anfalles bis auf 39,8 und im Urin, der in geringer Menge und von dunkler Farbe gelassen wurde, zeigte sich reichlich Blut auch noch an den nächsten Tagen. — Derartige Anfälle, zu denen sich später Delirien, Muskelzuckungen und Erbrechen grünlich verfärbter Massen gesellten, wiederholten sich nun in regelmässigen Pausen von 3 bis 4 Wochen bei der Patientin unter allmählicher Abschwächung, so dass in der letzten Zeit ihrer Behandlung in der Königl. Charité nur noch Erbrechen, stärkere Kopfschmerzen, ein etwas benommener Zustand und der plötzlich auftretende Blutgehalt des Urins den Anfall anzeigten. Die Natur dieser Anfälle war nicht ganz klar. Man konnte im Zweifel sein, ob man es mit Urämie, recidivierender Nephritis oder einer Endocarditis mit Niereninfarkten zu thun

hatte. Letzteres war sehr unwahrscheinlich, da sich andere Symptome einer Endocarditis nicht zeigten.

Als ich die Kranke zuerst sah, etwa 4 Monate nach dem Beginn der Erkrankung, hatte sich das Krankheitsbild bei ihr insofern verändert, als die Symptome der sogenannten grossen weissen Niere deutlich bemerkbar wurden. Die Urinmenge war gestiegen auf durchschnittlich etwa 1800—2000, jedoch bei Gebrauch von Diureticis, wie Liquor Kali acetici und Infusum Juniperi. Das spec. Gewicht betrug im Durchschnitt etwa 1010. Unter dem Mikroskop sah man jetzt zahlreiche verfettete Elemente, verfettete Epithelien, hyaline und mit Fettkörnchen besetzte Cylinder, Fettkörnchenhaufen und Kugeln, ausserdem weisse Blutkörperchen und sehr wenige rote. Nur der Eiweissgehalt des Urins war derselbe geblieben und schwankte zwischen 3—5 ‰. In diesem Stadium der Krankheit hatte ich nun Gelegenheit, im Juni und Juli 1890 die ersten Stoffwechseluntersuchungen an der Patientin anzustellen, über die später berichtet wird.

Als ich im Oktober die Kranke wiedersah, hatte sich das Krankheitsbild mehr dem der indurierten Niere genähert, so dass Patientin anscheinend in einem Übergangsstadium zur Granularniere begriffen war; jedoch waren die Symptome derselben noch nicht rein entwickelt. Die Ödeme an den Extremitäten waren sehr gering geworden, es hatte sich eine ausgesprochene Retinitis albuminurica eingestellt mit

nicht unerheblichen Sehstörungen, der Puls war etwas stark gespannt, der zweite Aortenton etwas verstärkt, die Herzdämpfung zeigte sich ein wenig nach links vergrössert, der Spitzenstoss resistent. Nicht charakteristisch für Granularatrophie waren dagegen das etwas zu hohe specifische Gewicht, durchschnittlich 1010—1012 und der unverändert gebliebene hohe Eiweissgehalt des Urins (3—5 ‰). Auch fanden sich im Harnsediment neben vereinzelten Wachscylindern doch vorwiegend noch immer verfettete Elemente. In diesem Stadium der Krankheit wurde eine zweite Reihe von Stoffwechseluntersuchungen an der Patientin ausgeführt, wobei sich wesentlich andere Resultate ergeben haben, als in der ersten Untersuchungsreihe. Die Patientin wurde am 2. Februar 1891 auf ihren Wunsch als gebessert entlassen; sie hatte in der letzten Zeit keine ausgesprochenen urämischen Anfälle oder akute Exacerbationen mehr gehabt — der letzte Anfall war vor zwei Monaten aufgetreten — zeigte aber noch immer einen Albumengehalt des Urins von etwa 2—3 ‰.

Bei der Anstellung der Stoffwechseluntersuchungen, die, wie schon erwähnt, in zwei Reihen und in zwei verschiedenen Stadien der Krankheit der Patientin vorgenommen wurden, wurde folgende Technik eingehalten: Der Patientin wurden die ihr zugeteilten Nahrungsmittel abgewogen, bezw. die nicht verzehrten

zurückgewogen. Der Stickstoffgehalt der Nahrung für den Tag wurde nach den procentischen Werten berechnet, welche Klemperer in seinem „Grundriss der klinischen Diagnostik“ zum Teil nach besonderen Analysen für die in der Charité gereichten Nahrungsmittel, z. B. für Milch, Brot, Schrippen, Suppe und Gemüse angiebt.

Der Urin von je 24 Stunden wurde nach Menge und spec. Gewicht genau gemessen. Der Gehalt des Urins an Stickstoff wurde nach der Liebigschen, durch Pflüger modificierten Methode bestimmt. — Es wurden 100 ccm Urin mit der Pipette abgemessen; durch Kochen und Zusatz einiger Tropfen Essigsäure wurde daraus das Eiweiss ausgefällt, abfiltriert, das Filtrat darauf mit Aq. dest. auf 100 ccm wieder aufgefüllt. Hiervon wurden 20 ccm mit 10 ccm Barytmischung versetzt, um die Phosphorsäure auszufällen, und filtriert. Von dem Filtrat wurden zuletzt 15 ccm, nach Zusatz der zur Ausfällung des Kochsalzes notwendigen Silbernitratmenge, mit Quecksilbernitratlösung, von der 1 ccm im stande war, 10 mg Harnstoff auszufällen, titriert, bis die bekannte Reaktion, Gelbfärbung des dicken Breies von Natrium bicarbonicum an der Berührungsstelle mit einem Tropfen des untersuchten Urins durch gebildetes Quecksilberoxyd, eintrat. Darauf wurde durch Multiplikation der Zahl der verbrauchten Kubikcentimeter der Quecksilbernitratlösung mit 0,04 (nach Pflüger) der Procentgehalt des Urins an Stickstoff erhalten.

Der Eiweissgehalt des Urins wurde durch Aufstellung Esbachscher Albuminimeter quantitativ procentisch bestimmt und aus der gefundenen Gesamtmenge der darin enthaltene Stickstoff berechnet.

Der Stuhl der Patientin wurde während der ganzen ersten Untersuchungsreihe, nach vorhergegangener Abgrenzung desselben durch Kohleemulsion zwischen den einzelnen Untersuchungsphasen, gesammelt, der Gesamtstickstoffgehalt desselben nach der Kjeldahlschen Methode der Stickstoffbestimmung festgestellt und daraus die durchschnittlich auf den Tag (24 Stunden) entfallende Stickstoffmenge berechnet.

Die Gesamtmenge der Stickstoffausgabe wurde erhalten durch Addition der im Urin (und zwar sowohl im Harnstoff, als auch im Eiweiss desselben) und im Stuhl ausgeschiedenen Stickstoffmengen.

Wenn nun auch der Bestimmung des Stickstoffgehaltes des Urins nach der Liebig-Pflügerschen Methode und vor allem derjenigen des Urin-Eiweisses bei der nicht ganz zuverlässigen Messung desselben durch die Esbachschen Albuminimeter gewisse Ungenauigkeiten anhaften, so sind dieselben doch nicht bedeutend genug, um die ganze Methode als ungenügend für die folgenden Stoffwechseluntersuchungen erscheinen zu lassen. Verfasser kann sich hierbei auf 2 Kontrollversuche berufen, welche zum Zwecke der Genauigkeitsprüfung der Methode angestellt wurden. Es wurde die Gesamtmenge des Stickstoffs gleichzeitig auch nach der ganz sichere Resultate

gebenden Kjeldahlschen Methode bestimmt, wobei sich bei dieser nur 0,5 bzw. 0,8 g Stickstoff weniger im Urin ergaben, als nach der hier zu Grunde gelegten Methode gefunden waren.

Leider konnten diese Kontrollversuche erst während der letzten Stoffwechselbestimmungen im Oktober angestellt werden, so dass sie für die absolute Richtigkeit der Stickstoffbestimmung bei den ersten Versuchen im Juli nicht als beweisend angesehen werden brauchen. Es soll später gezeigt werden, dass deshalb doch vielleicht die hier gewählte Liebig-Pflügersche Methode der Stickstoffbestimmung des Urins für manche Fälle der chronischen Nephritis als unzureichend zu betrachten ist.

Um nun das Verhältnis der Stickstoffausscheidung zur Stickstoffaufnahme bei chronischer Nephritis näher zu bestimmen und die Bedingungen festzustellen, von denen besonders die erstere beeinflusst wird, war es erforderlich, bei verschieden stickstoffreicher Kost Stoffwechselbestimmungen auszuführen.

Es wurde daher der Patientin zunächst 8 Tage hindurch eine stickstoffreiche Nahrung gegeben, dann in den nächsten 8 Tagen zu einer stickstoffarmen Kost übergegangen und in der dritten Woche wieder stickstoffreiche Kost verabfolgt.

Um aber den Verlust an Eiweiss in der Nahrung bei stickstoffarmer Kost möglichst zu ersetzen, wurden mit dieser erheblich grössere Mengen Fette und Kohlehydrate gereicht.

Zwei Beispiele, die aus der Untersuchungsreihe herausgegriffen sind, werden am ehesten geeignet sein, den Unterschied der stickstoffreichen von der stickstoffarmen Kost, die Patientin erhielt, zu zeigen.

Stickstoffreiche Nahrung.

		N-Gehalt
152 g	Schrippen	1,368
2/3 l	Kaffee	0,266
2/3 l	Milch	4,129
57 g	Brot	0,749
1/3 l	Suppe	0,906
2	Eier	2,000
383 g	Kartoffeln	1,340
172 g	Rindfleisch	6,020
	Summa	16,778 g.

Stickstoffarme Nahrung.

		N-Gehalt
228 g	Schrippen	2,052
52 g	Butter	0,030
2/3 l	Kaffee	0,266
50 g	Zucker	—
1/3 l	Bouillon	0,172
	mit 1 Ei	1,000
400 g	Gemüse	2,200
50 g	Rindfleisch	1,750
50 g	Kalbfleisch	1,420
	Summa	8,890 g.

Zur Beförderung der Diurese erhielt Patientin während der ersten Woche mit N-reicher Kost ein Infusum Juniperi; an den beiden ersten Tagen der zweiten Woche mit N-armer Kost stand sie unter der Wirkung eines Digitalis-Infuses (0,5 : 200), das jedoch am dritten Tage bereits ausgesetzt wurde, da Pat. sich sehr schwach danach fühlte; in der dritten Woche endlich erhielt sie wieder ein Infusum Juniperi.

Die Ergebnisse dieser ersten Untersuchungsreihe bei chronischer Nephritis sind nun, tabellarisch zusammengefasst, folgende:

I. Periode. Stickstoffreiche Kost.

Datum	Urinmenge	spec. Gewicht	Eiweissgehalt	N-Einnahme	N-Ausgabe im Urin	N-Ausgabe im Urineiweiss	N-Ausgabe im Stuhl	N-Ausgabe Gesamt-N	N-Retention (—) oder N-Mehrausscheidung (+)
8./7.	1700	1008	0,4%	12,77	6,29	1,08	1,97	9,34	— 3,43 g
9./7.	2200	1010	0,4 -	16,77	6,6	1,4	1,97	9,97	— 6,8 -
10./7.	1200	1015	0,6 -	15,74	6,96	1,15	1,97	10,08	— 5,66 -
11./7.	1500	1015	0,6 -	15,19	8,7	1,44	1,97	12,01	— 3,18 -
12./7.	2300	1012	0,4 -	16,97	9,66	1,47	1,97	13,10	— 3,87 -
13./7.	2500	1011	0,3 -	13,54	7,0	1,20	1,97	10,17	— 3,37 -
14./7.	1600	1015	0,4 -	12,32	6,8	1,02	1,97	9,07	— 3,25 -
15./7.	1800	1007	0,3 -	9,75	6,32	0,86	1,97	9,15	— 0,6 -

II. Periode. Stickstoffarme Kost.

Datum	Urinmenge	spec. Gewicht	Eiweissgehalt	N-Einnahme	N-Ausgabe im Urin	N-Ausgabe im Urineiweiss	N-Ausgabe im Stuhl	N-Ausgabe Gesamt-N	N-Retention (—) oder N-Mehrausscheidung (+)
16./7.	3200	1005	0,2%	10,12	8,32	1,02	1,17	10,51	+ 0,39 g
17./7.	3400	1005	0,2 -	8,56	8,16	1,08	1,17	10,41	+ 1,85 -
18./7.	1400	1011	0,4 -	8,89	6,16	0,89	1,17	8,22	— 0,67 -
19./7.	2400	1007	0,2 -	8,10	8,64	0,96	1,17	10,77	+ 2,67 -
20./7.	2300	1015	0,3 -	7,38	7,82	1,10	1,17	10,09	+ 2,71 -
21./7.	1450	1010	0,5 -	7,35	5,2	1,16	1,17	7,53	+ 0,18 -
22./7.	1900	1010	0,4 -	8,09	6,84	1,21	1,17	9,19	+ 1,10 -
23./7.	850	1016	0,7 -	7,32	4,08	0,95	1,17	6,20	— 1,12 -

III. Periode. Stickstoffreiche Kost.

Datum	Urinmenge	spec. Gewicht	Eiweissgehalt	N-Einnahme	N-Ausgabe				N-Retention (—) oder Mehrausscheidung (+)
					im Urin	im Urineiweiss	im Stuhl	Gesamt-N	
24./7.	2200	1010	0,4 %	11,91	8,8	1,4	1,48	11,68	— 0,23 g
25./7.	1600	1010	0,5 -	18,56	8,32	1,28	1,48	11,08	— 7,48 -
26./7.	2400	1007	0,5 -	18,61	7,68	1,92	1,48	11,08	— 7,53 -
27./7.	3400	1009	0,4 -	18,57	10,2	2,17	1,48	13,85	— 4,72 -
28./7.	2600	1011	0,5 -	16,68	9,88	2,08	1,48	13,44	— 3,24 -
29./7.	2300	1011	0,4 -	15,85	7,36	1,47	1,48	10,31	— 5,54 -
30./7.	3000	1010	0,3 -	14,98	10,8	1,44	1,48	13,72	— 1,26 -
31./7.	2000	1012	0,4 -	18,71	9,6	1,28	1,48	12,36	— 6,35 -

Wenn man zunächst die Tabellen der I. und III. Periode mit N-reicher Kost überblickt, so weisen beide erhebliche Retentionen an Stickstoff (N-haltigem Material) auf.

Im ganzen wurden retiniert:

in der ersten Periode: 30,16 g N

- - dritten - 36,35 g N.

Dieses Material ist höchst wahrscheinlich nicht zu einem Ansatz von Körpereiweiss verwertet worden, denn bis zum Beginn der Stoffwechselbestimmungen hatte Patientin stets dieselbe gleichbleibende, mit der in der I. Periode ihr gereichten an Menge und Zusammensetzung übereinstimmende Kost erhalten. Sie hätte sich also unter normalen Verhältnissen be-

reits längere Zeit im Stickstoffgleichgewicht befinden müssen.

Dazu kommt, dass auch bereits bei einer Reihe von Stoffwechseluntersuchungen, die 2—3 Wochen früher an der Patientin angestellt waren, Stickstoffretentionen beobachtet wurden, die an Grösse den hier verzeichneten völlig gleichkamen. Patientin machte auch durchaus nicht den Eindruck, als ob sie Körpersubstanz ansetzte, und ihr Körpergewicht zeigte am Schluss der ersten Periode eine Abnahme von $2^3/_4$ Pfd., eine Beobachtung, der jedoch wegen der beständigen bald wachsenden, bald fallenden Ödeme an Gesicht und Extremitäten kein besonderer Wert beizumessen ist. Nach alledem wird mit der grössten Wahrscheinlichkeit die bei der Kranken beobachtete N-Retention auf die Erkrankung ihrer Nieren bezogen werden dürfen.

Nur ein Teil der in der dritten Periode beobachteten Retentionen könnte auf einen Ansatz von Körpereiweiss zu beziehen sein, da in der zweiten Periode, wie sogleich auseinandergesetzt werden soll, eine nicht ganz genügende Eiweisszufuhr stattgefunden hatte.

Die Menge des täglich retinierten Stickstoffs zeigte sich im wesentlichen abhängig von der Menge des eingeführten Stickstoffs. Die Urinausscheidung ging mit der Stickstoffausscheidung nicht Hand in Hand; denn gerade bei grossen Urinmengen sieht man oft grössere N-Retentionen verzeichnet, als bei kleinen

Urinmengen, vergl. z. B. Tabelle I am 11.—14. VII. Die grössten N-Retentionsmengen finden sich da, wo die N-Einnahme die grössten Werte aufweist, vergl. Tabelle I am 9., 10., 12. VII., Tabelle II am 25., 26., 31. VII., was wohl daher sich erklärt, dass, wie die Tabellen zeigen, die Werte der N-Ausgabe während der ganzen Beobachtungszeit innerhalb sehr enger Grenzen schwankten. Eine erhebliche Steigerung der N-Einnahme musste daher eine erheblich grössere N-Retention im Gefolge haben und andrerseits eine Herabsetzung der N-Einnahme sofort die N-Retention verringern. Die Nieren waren eben nicht im stande, über eine gewisse Grenze hinaus den eingeführten Stickstoff wieder auszuführen. Sollte also einer N-Retention vorgebeugt bezw. N-Gleichgewicht geschaffen werden, so durfte diese Grenze nicht überschritten werden bei der N-Einnahme. Bei der Pat. lag diese Grenze etwa bei 9 bis 10 g N. Sie erhielt daher in der II. Periode der Untersuchung eine Kost, in welcher diese Werte nicht überschritten wurden. Für die dabei in der Nahrung ausfallenden Eiweissstoffe erhielt sie beträchtlichere Mengen Fette und Kohlehydrate, die nach ihrem Calorienwerte das entzogene Eiweiss deckten.

Nun zeigte sich bei dieser Diät und zum Teil unter dem Einflusse der Digitaliswirkung an den ersten beiden Tagen, wie aus Tabelle II ersichtlich, zwar sofort ein Aussetzen der N-Retention; indessen, es wurde ein Übereffekt erzielt, indem es nicht mög-

lich war, den N-Gehalt der Nahrung bei der complicierten Zusammensetzung derselben genau auf der oben festgesetzten Höhe von 9 bis 10 g zu halten.

Patientin nahm daher an den meisten Tagen der II. Periode eine Eiweissmenge ein, die niedriger war, als das für ihren Körper notwendige Erhaltungseiweiss und die Folge davon musste eine Zersetzung von Körpersubstanz und eine Mehrausscheidung von N sein, wie sie Tabelle II in einer Gesamtmenge von 7,11 g zeigt.

Nur am 23. VII. fand bei zu beträchtlich gesunkener Urinmenge (850 ccm) eine erheblichere N-Retention von 1,12 g statt.

Einige Beachtung verdienen schliesslich noch die Verhältnisse der N-Ausgabe im Stuhl.

Patientin hatte während der ganzen Beobachtungszeit fest-breiige Stühle, keinen Durchfall. Trotzdem erreichten, wie besonders Tabelle I zeigt, die im Stuhl enthaltenen Stickstoffreste etwas übernormale Werte (0,5—1,0 normal). Ob man aber daraus auf ein in geringem Masse gestörtes Resorptionsvermögen des Darms oder eine Art vikariierender N-Ausscheidung durch den Darm bei Nephritikern schliessen darf, erscheint bei den immerhin nicht beträchtlich das Normale überschreitenden Werten zweifelhaft.

Die zweite Reihe von Stoffwechseluntersuchungen, welche, wie schon erwähnt, bei der Patientin in einem Krankheitsstadium angestellt wurde, das bereits Übergänge zur Granularniere erkennen liess, ergab

nun in vieler Beziehung von den vorhergehenden gänzlich abweichende Resultate. Die nachstehende Tabelle wird darüber aufklären:

IV.

Datum	Urinmenge	spec. Gewicht	Eiweissgehalt	N-Einnahme	N-Ausgabe im Urin	N-Ausgabe im Urineiweiss	N-Ausgabe im Stuhl	N-Ausgabe Gesamt-N	N-Retention (—) oder N-Mehrausscheidung (+)
11./10.	2250	1011	0,3 %	20,34	17,1	1,08	1,48	19,66	— 0,68 g
12./10.	1600	1014	0,35 -	16,24	12,16	0,89	1,48	14,53	— 1,71 -
13./10.	2100	1010	0,3 -	18,41	14,7	1,00	1,48	17,18	— 1,23 -
14./10.	2200	1009	0,3 -	17,34	15,84	1,05	1,48	18,37	+ 1,03 -
15./10.	1300	1012	0,4 -	14,27	10,4	0,83	1,48	12,71	— 1,56 -
16./10.	2100	1010	0,35 -	18,80	16,8	1,17	1,48	19,35	+ 0,55 -
17./10.	2600	1010	0,3 -	16,75	16,64	1,24	1,48	19,36	+ 2,61 -
18./10.	1500	1012	0,55 -	16,61	11,4	1,32	1,48	14,20	— 2,41 -
19./10.	2150	1010	0,35 -	14,44	15,48	1,2	1,48	18,16	+ 3,72 -

Man ersieht auf den ersten Blick aus dieser Tabelle, dass das Verhältnis der N-Ausgabe zur N-Einnahme sich bedeutend zu Gunsten der ersteren verschoben hat.

Während die früheren Stoffwechselbestimmungen ergaben, dass die Nieren der Patientin über 9—10 g N auszuscheiden nicht im stande waren, sieht man jetzt bis zu 17 g durch dieselben eliminiert.

Eine erhebliche N-Retention ist daher in diesem

Krankheitsstadium auch nicht mehr bemerkbar, ja oft finden sich selbst bei sehr grossen eingenommenen N-Mengen erhebliche N-Mehrausscheidungen (vergl. am 14., 16., 17. X.), jedoch immer nur dann, wenn die Diurese reichlich war. Die N-Ausgabe zeigt sich hier ganz auffällig Hand in Hand gehend mit der Menge des Urins. Die grössten Retentionsmengen finden sich ganz im Gegensatz zu den Beobachtungen der ersten Untersuchungsreihe nicht da, wo die N-Einnahme am grössten ist, sondern vielmehr da, wo die Nierensekretion die geringsten Werte aufweist (vergl. am 12., 15., 18. X.).

Zu bemerken ist noch, dass der Stuhl der Pat. für diese Untersuchungsreihe nicht mehr bestimmt wurde auf seinen N-Gehalt (Durchfall war nicht vorhanden), sondern dass die in der dritten Periode der ersten Untersuchungsreihe dafür gefundenen Mittelwerte auch hier zu Grunde gelegt wurden; ferner dass, um die Diurese zu fördern, während dieser Untersuchungszeit 20—30 g Milchzucker, dessen diuretische Wirkung zuletzt wieder von Frankreich aus hervorgehoben wurde, verabreicht worden sind.

Wenn ich nun die Ergebnisse dieser Stoffwechseluntersuchungen an der Patientin kurz zusammenstellen soll, so sind es folgende:

I. Untersuchungsreihe vom 8. bis zum 31. Juli.

(Die Nephritis zeigte die ausgesprochenen Symptome der grossen weissen Niere.)

1. Es wurde Stickstoff in erheblicher Menge bis zu 7,5 g pro die retiniert.

2. Diese Retention trat ein, sobald die N-Einnahme über ein gewisses Mass (9—10 g) stieg.

3. Auch bei grossen Urinmengen wurden bedeutende N-Retentionen beobachtet.

4. Es war möglich, durch Herabsetzung der in der Nahrung eingenommenen N-Mengen eine N-Retention zu verhindern, sobald die Diurese nicht zu geringe Werte erreichte.

II. Untersuchungsreihe vom 11. bis 19. Oktober.

(Die Nephritis näherte sich mehr der Granularatrophie.)

1. Es wurde Stickstoff in so erheblicher Menge wie vorher nicht mehr retiniert (durchschnittlich 1,5 g an 5 Tagen).

2. Die Grösse dieser Retention ging Hand in Hand mit der Urinmenge.

3. Auch bei Aufnahme grosser Mengen Stickstoff in der Nahrung bis zu 18,8 g trat eine Retention nicht ein, sobald die Diurese genügend reichlich war.

Ob die beobachteten Stickstoffretentionen in Beziehung gesetzt werden dürfen zu den geschilderten, in regelmässigen Intervallen bei der Patientin auftretenden Anfällen ist schwer zu entscheiden. Der einzige derartige Anfall, welcher während der angestellten Stoffwechseluntersuchungen beobachtet wurde, fiel auf den 21. VII., in eine Untersuchungsperiode mit stickstoffarmer Kost; er trat auf, nachdem an

4 Tagen geringe N-Mehrausscheidungen vorhergegangen waren, wie Tabelle II zeigt, und ging nicht mit einer N-Retention einher.

Es wäre jedoch denkbar, dass die in der ersten Periode mit stickstoffreicher Kost beobachteten Retentionen von im ganzen 30,16 g N erst nach einigen Tagen zur Wirkung gekommen wären und dass man es demnach mit einem urämischen Anfalle zu thun gehabt hätte. Indessen der bei den Anfällen stets auftretende bedeutende Blutgehalt des Urins macht es doch wahrscheinlich, dass dieselben als akute, regelmässig sich wiederholende Exacerbationen im Verlaufe der chronischen Nephritis zu deuten sind. Weit eher werden die beständig die Kranke quälenden Kopf-, Rücken- und oft auch Magenschmerzen, ferner das bisweilen auch ausserhalb der Anfälle auftretende morgendliche Erbrechen[2]) auf die N-Retention bezogen und als urämische Symptome aufgefasst werden dürfen. In der That schien es, als ob diese Symptome sich gerade dann erheblich abschwächten, wenn einer N-Retention vorgebeugt wurde.

Es ist denkbar, dass die Verschiedenheit der Resultate in der ersten und zweiten Versuchsreihe auf einen principiellen Unterschied der Stickstoffbilanz bei florider, parenchymatöser Nephritis und

---

[2]) Harnstoff konnte in den erbrochenen, grünlich verfärbten, wässrigen Massen bei öfterer Untersuchung (Abdampfung, Alkoholextraktion, Salpetersäurezusatz) mikroskopisch nie nachgewiesen werden.

bei Granularatrophie der Niere hindeutet. Andererseits ist es aber auch nicht unmöglich, dass, da die hier angewandte Methode der Stickstoffbestimmung im Urin im wesentlichen nur auf die Ausfällung des Harnstoffs gestützt ist, andere Stoffe der regressiven Stickstoffmetamorphose, die sich im normalen Urin in so geringer Menge finden, dass man sie vernachlässigen kann, dass diese Stoffe bei der grossen weissen Niere derartig vermehrt sind, dass durch ihre Vernachlässigung bei der Stickstoffbestimmung die hier gefundenen abweichenden Resultate erklärbar würden. Das specifische Gewicht des Urins scheint im vorliegenden Falle für diese Annahme zu sprechen, da es in der ersten und zweiten Untersuchungsreihe fast genau dieselben Werte aufweist, während man doch erwarten müsste, dass es bei so erheblich gesteigerter N-Ausgabe in der zweiten Untersuchungsreihe bedeutend höhere Werte hätte annehmen sollen. Man wird daher gut thun, künftighin sich bei ähnlichen Stoffwechseluntersuchungen nur der die Gesamtstickstoffmenge des Urins mit absoluter Genauigkeit angebenden Kjeldahlschen Methode zu bedienen.

Dass etwa dem Milchzucker eine specifische Einwirkung auf die Eiweisszersetzung zuzuschreiben wäre, darüber ist bis jetzt nichts bekannt; es ist deshalb unwahrscheinlich, weil man ja beim Säugling bei reichlicher Verabreichung von Milchzucker in der Muttermilch gerade den ersten schnell erfolgenden

Ansatz von Körpereiweiss eintreten sieht. Es scheint demnach, dass die Beförderung der Diurese durch nichtreizende Mittel, wie hier Milchzucker, im stande ist, günstig auf die N-Ausscheidung und N-Retention einzuwirken, und dass diese günstige Einwirkung im Übergangsstadium zur Granularatrophie der Niere und wohl auch bei dieser selbst eher und leichter einzutreten vermag, als bei der grossen weissen Niere. Somit werden aber auch die therapeutischen Forderungen, welche sich aus den Resultaten dieser Stoffwechseluntersuchungen ableiten lassen, etwas verschiedene sein müssen für die grosse weisse Niere und die Granularatrophie der Niere. Bei ersterer wird der Hauptwert zu legen sein auf eine Beschränkung der Eiweisszufuhr, da von der Grösse dieser im wesentlichen die Grösse der N-Retention und somit die Gefahr der Urämie abhängig zu sein scheint, während im indurativen Stadium der Niere die Gefahr der Stickstoffretention geringer erscheint und daher auch die Regelung der Stickstoffzufuhr in der diätetischen Behandlung eine geringere Rolle spielt. — Diese Gesichtspunkte werden die leitenden sein müssen in der Behandlung der chronischen Nephritis und ihrer Hauptgefahr, der Urämie[3]).

[3]) Eine vortreffliche Zusammenstellung der Therapie bei chronischer Nephritis nach diesen Gesichtspunkten findet sich in der Berliner klinischen Wochenschrift, Jahrgang 1890, Seite 724 in einem „Traitement de la maladie de Bright chronique" überschriebenen Artikel von R. Lépine.

Und wenn man vor noch nicht langer Zeit hätte einwenden können, dass eine derartige Therapie sich teilweise von selbst verböte, da es unmöglich sei, mit weniger als 80 g Eiweiss = 12,8 g N oder 376,3 g Muskelfleisch pro die einen Stoffzerfall beim Menschen zu verhüten, so wissen wir heute durch die Untersuchungen von Hirschfeld, Kumagawa und Klemperer, dass eine bedeutend geringere Quantität Eiweissstoffe, nämlich 30—40 g pro die, zur Erhaltung der Körpersubstanz vollständig genügen, vorausgesetzt, dass man den Anteil der Fette und Kohlehydrate in der Nahrung beträchtlich vermehrt und durch Darreichung von Alkohol und Calc. carbon. die Assimilation derselben ermöglicht.

Stets jedoch werden bei Einhaltung dieser Therapie auch individuelle Verschiedenheiten in dem so wechselnden Bilde der Urämie vom Arzte zu berücksichtigen sein und wird es besonders wünschenswert erscheinen, den Grad der Funktionsstörung der Niere durch eine genaue Stoffwechseluntersuchung festzustellen, da man dadurch allein eine Richtschnur gewinnen kann für die zum Schutze des Kranken notwendige Regelung der Diät.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Leyden für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie Herrn Stabsarzt Dr. Goldscheider für die liebenswürdige Durchsicht derselben und Herrn Oberarzt Dr. Klemperer für die freundliche Unterstützung bei Ausführung der Stickstoffbestimmung im Kot, meinen gehorsamsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

S. Landois: Die Urämie. Wien 1889.

H. Eichhorst: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie, Bd. II. 1887.

G. Klemperer: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Menschen. Zeitschrift für klinische Medicin. Berlin 1889.

R. Lépine: Traitement de la maladie de Bright chronique. Berliner klinische Wochenschrift 1890, No. 32.

Thesen.

I.

Bei chronischer Nephritis ist die Eiweissaufnahme auf ein möglichst geringes Mass zu beschränken.

II.

In der Nachgeburtsperiode ist eine abwartende Behandlung der übereilten Lösung der Placenta mittelst des Credéschen Handgriffes vorzuziehen.

III.

Die operative Behandlung des Empyems mittelst Rippenresektion ist in vielen Fällen besser zu ersetzen durch die von Bülau angegebene Punktionsmethode mit nachfolgender Heberdrainage.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Paul Ernst Oscar Müller, evangelischer Confession, Sohn des verstorbenen Gutsbesitzers Friedrich Müller, wurde am 23. Oktober 1866 zu Legitten in Ostpreussen geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf den Königl. Gymnasien zu Marienburg und Pr. Stargard, welches letztere er Ostern 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Am 30. März desselben Jahres in das Königliche medicinisch-chirurgische Friedrich-Wilhelms-Institut aufgenommen, genügte er im ersten Studiensemester seiner Dienstpflicht mit der Waffe als Einjährig-Freiwilliger bei der 12. Compagnie des Kaiser Alexander-Garde-Grenadier-Regiments No. 1. Am 20. Februar 1889 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 13. Februar 1891 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse der Herren:

Bardeleben, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Dilthey, v. Esmarch, Ewald, Fräntzel, Fritsch, Gerhardt, Gurlt, Gusserow, Hartmann, von Helmholtz, Hirsch, von Hofmann, Israel, A. Köhler, Kossel, Kundt, Leuthold, G. Lewin, Leyden, Liebreich, Liman, Olshausen, Oppenheim, Overweg, Salkowski, E. Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Siemerling, R. Virchow, Waldeyer, Wittmack.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.